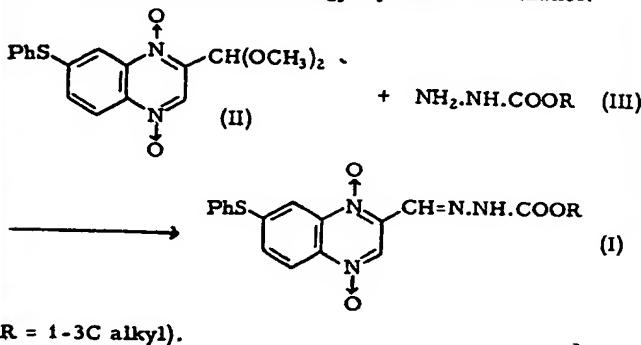


753<sup>97</sup> C/43 B02 C02 D13 CIBA 14.01.76  
CIBA GEIGY AG \*CH 619-460  
14.01.76-CH-000394 (30.09.80) A23k-01/16 C07d-241/52  
Alkoxy carbonyl-amino-imino-substd. quinoxaline di-oxide derivs.  
prodn. - from corresp. acetal and hydrazino-formic ester, useful as  
animal growth stimulant

Prodn. of new quinoxaline derivs. of formula (I) comprises  
reacting the acetal (II) with hydrazinoformic ester (III) at  
30-65°C in presence of strong, aq. acid in methanol.



BC(6-D6, 12-L9) D(3-G1). 2

22

#### USE

(I) are growth stimulants for animals, esp. pigs and poultry. They are typically incorporated into feeds at 1-500 ppm.

#### DETAILS

A typical feed additive compsn. comprises 0.15 pts. (I), 49.85 pts. bolus alba and 150 pts. standard ration for poultry, pigs and ruminants. When mixed with 5800 pts. standard feed this additive gave a final compsn. contg. 25 ppm (I).

#### EXAMPLE

A mixt. of 94g (II), 27.1g (III; R = methyl) and 43.7 ml 25% aq. HCl in 600 ml methanol was refluxed then solids filtered off. The yield of (I; R = methyl) was 87.7g (86.5%). decomposing at 235°C. (app 1251)

,CH-619460

75422 C/43 B04 D16 S03 X25 PLAC 26.03.79  
MAX PLANCK GES WISSENSCH(COUL)  
26.03.79-DT-911867 (16.10.80) C12m-01/34 C12n-09/22 C12n-15  
G01n-33/54  
Seminal plasma ribonuclease - for selective nucleolysis of non-native RNA

B(4-B2C3, 12-K4) D(5-A2). 2

23

#### PREPARATION

(I) is obtd. by subjecting dialysed seminal plasma to affinity chromatography using a support contg. non-hydrolysable analogue of the RNase substrate or native RNA. This is pref. preceded by chromatography on an anion exchanger and then a cation exchanger, opt. followed by gel chromatography of the fraction not adsorbed by the cation exchanger.

The affinity-chromatographic medium is pref.  $^{5'}$ -(p-aminophenylphosphoryl)-2'(3')-uridine phosphate-agarose (AUPA), elution being effected with a soln. with a high ionic strength and/or acid pH.

#### EXAMPLE

Bc. rice semen was centrifuged, dialysed against tris-HCl (pH 7.4), and applied to a column of "DEAE-Sephadex". The non-adsorbed fraction was applied to a column of "CM-Sephadex" and eluted with a 0.09 M NaCl gradient in tris-HCl (pH 7.4). The fractions corresp. to the 3rd and 4th peaks were combined, dialysed against H<sub>2</sub>O and freeze-dried. The crude prod. was subjected to gel filtration in "Sephadex G-75" and the active fractions were combined, dialysed against H<sub>2</sub>O and freeze-dried. (14pp 367) DT2911867

Full Patentees: Max-Planck-Ges.zur Förderung der  
Wissenschaften and Council of Scientific and Ind. Res.  
(India).

New animal plasma ribonuclease, RNase SPL (I), has a cysteine content of 1 mole per mole, a K<sub>M</sub> value of 0.42 mM against poly-r-U, a K<sub>M</sub> value of 0.51 mM against poly-r(A-U) transcript, and is inactive against native (Mg<sup>2+</sup>-contg.) RNA.

#### USE/ADVANTAGES

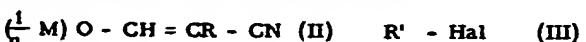
(I) has higher nucleolytic activity than RNase A against synthetic single- and double-stranded polyribonucleotides while having practically no activity against natural RNA. It can be used for selective hydrolysis of non-native RNA (esp. when cleavage at pyrimidine sites only is desired) and for determining whether a particular RNA sample is in native state or not.

75429 C/43 B05E19 DYNN 29.03.79  
DYNAMIT NOREL AG \*DT 2912-345  
29.03.79-DT-912345 (16.10.80) C07c-121/34  
Beta:alkoxy-acrylonitrile derivs. prepns. - by reacting a beta:hydroxy-acrylonitrile salt with halo:organic cpd.

B(6-H, 7-H, 10-A15) E(6-H, 7-H, 10-A15). 3

24

$\alpha = 1-4$ ) comprises reacting an alkali or alkaline earth metal salt (II) of a  $\beta$ -hydroxyacrylonitrile deriv., with a halo cpd. of formula (III) at elevated temps.



( $\alpha = 1$  when R is an alkali metal and  $\alpha = 2$  when M is an alkaline earth metal; Hal is Cl, Br or I).

Reaction is in the presence of a basic cpd. of the alkali(ne earth) metal as a stabiliser.

#### USES

(I) are used in the prepn. of heterocyclic cpds., such as cytosine, 3-amino-4-alkylpyrazoles, 2,4-diamino-5-alkyl pyrimidines and 2,5-dialkyl-4-amino-pyrimidines, which are of use in the pharmaceutical and dyestuffs industries.

#### ADVANTAGES

(I) are obtd. in high yield by a simple and economic process.

#### DETAILS

DT2912345

Prodn. of  $\beta$ -alkoxyacrylonitriles of formula (I)



(R is H, opt. branched >20 C alkyl, opt. branched  $(\text{CH}_2)_n$ -CN,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}''$  or  $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}(\text{OR}'')_2$  or is  $(\text{CH}_2)_n+\text{cyc}$ ;

R'' is 1-12 C alkyl;

n = 0-5;

cyc is an iso or heterocyclic, mono- or polycyclic, aromatic or cycloaliphatic ring system opt. with ring substitu;

R' is opt. branched >12 C alkyl or alkenyl, an opt. substnd. iso- or heterocyclic, mono- or polynuclear aromatic or cycloaliphatic ring system, or is  $-(\text{CH}_2)_p-\text{cyc}$ ,  $-(\text{CH}_2)_p-\text{OR}'''$  or  $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})-\text{R}'''$ ;

R''' is opt. branched 1-12 C alkyl;

p = 1-5.



Erfnungspatent für die Schweiz und Liechtenstein  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) PATENTSCHRIFT A5

(11)

619 460

(21) Gesuchsnummer: 394/76

(73) Inhaber:  
CIBA-GEIGY AG, Basel

(22) Anmeldungsdatum: 14.01.1976

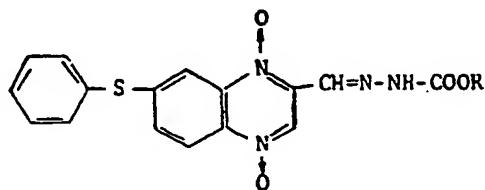
(24) Patent erteilt: 30.09.1980

(45) Patentschrift  
veröffentlicht: 30.09.1980

(72) Erfinder:  
Wolfgang Schmid, Therwil  
Dr. Urs Burckhardt, Basel

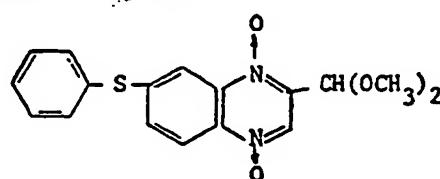
(54) Verfahren zur Herstellung von Chinoxalin-di-N-oxid-Derivaten.

(57) Es werden neue Chinoxalin-di-N-oxid-Derivate der Formel



in welcher R die oben angegebene Bedeutung hat, in Gegenwart von starker, wässriger Säure in Methanol bei Temperaturen von 30 bis 65°C.

Die Verbindungen besitzen wertvolle Eigenschaften zur Förderung des Wachstums von Haus- und Nutztiere. Für ihre Verwendung in der Praxis können sie zusammen mit geeigneten Hilfsstoffen in anwendungskonforme Kompositionen von flüssiger oder fester Form überführt werden. So sind sie beispielsweise für die Herstellung von konzentrierten Premix-Zubereitungen zur Vermischung mit Standardfutter oder von fertigen Endfuttermischungen geeignet.

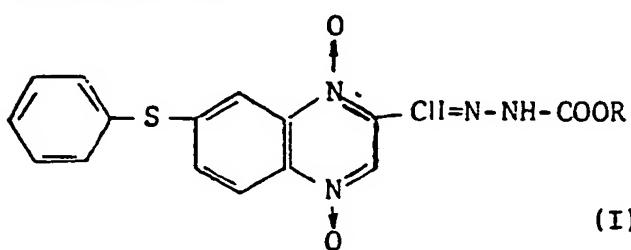


mit Hydrazinoameisensäureestern der Formel

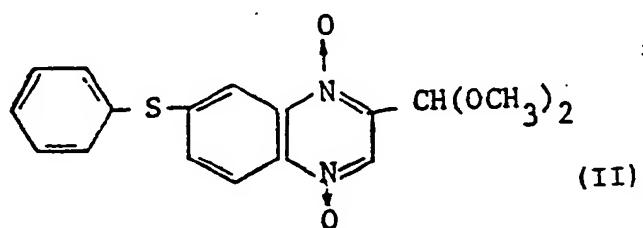
$\text{H}_2\text{N-NH-COOR}$ ,

## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Chinoxalin-di-N-oxiden der allgemeinen Formel I



in welcher R Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man das Chinoxalin-1,4-di-N-oxid der Formel II



mit dem Hydrazinoameisensäureester der Formel III

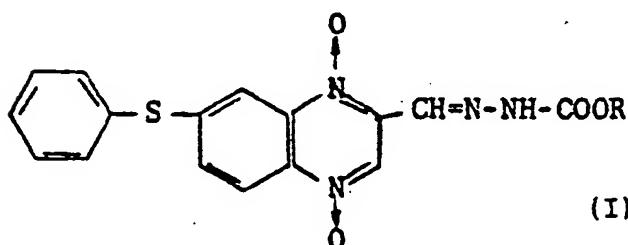


in welcher R die unter Formel I angegebene Bedeutung hat, in Gegenwart von starker, wässriger Säure in Methanol bei Temperaturen von 30 bis 65°C umsetzt.

2. Beifuttermittel, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens eine Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 1 zusammen mit inerten Trägerstoffen und/oder Zusatzstoffen enthält.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Chinoxalin-di-N-oxid-Derivate mit wachstumsfördernder Wirkung bei Haus- und Nutztieren, besonders beim Schwein sowie vorzugsweise bei Geflügel und Beifuttermittel diese Verbindungen als Wirkstoffe enthaltend.

Die neuen Chinoxalin-di-N-oxide entsprechen der allgemeinen Formel I



in welcher R Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt.

Die Wirkstoffe können in Form von Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, Pulvern, Pellets, Bolusen und Kapseln peroral, abronasal oder via Injektion den Tieren direkt und zwar als Einzeldosis wie auch wiederholt verabreicht werden. Die Wirkstoffe bzw. sie enthaltende Gemische können auch dem Futter oder den Tränken zugesetzt werden oder in sogenannten Futtervermischungen enthalten sein.

Die Chinoxalin-di-N-oxid-derivate der allgemeinen Formel I lassen sich entweder in Form einer konzentrierten Premix zur Vermischung mit einem Standardfutter oder als fertige Futtermischung, welche direkt an die Tiere verfüttert wird, anwenden.

Eine geeignete Premix ist z. B. eine Mischung eines Chinoxalin-di-N-oxid-derivates der allgemeinen Formel I mit Kaolin, Kalk, Aluminiumoxid, gemahlenen Muschelschalen, Bolus Alba, Aerosil, Stärke oder Lactose.

10 Zur Herstellung einer Futtermischung, welche die aktive Komponente in einer Konzentration zwischen 1 und 500 ppm enthält, werden die nötigen Mengen der Premix mit der entsprechenden Menge eines handelsüblichen Standardfutters für Geflügel, für Schweine oder Wiederkäuer gründlich vermischt.

15 Der Futtermischung können noch weitere Stoffe, die das Tiergewicht und Tierwachstum günstig beeinflussen, beige-mischt werden.

1) Antibiotika z. B.

20 Penicillin (und deren Derivate)

Cephalosporin (und deren Derivate)

Chloraamphenicol

Tetracycline

Rifamizin

25 Oxytetracyclin

Nigericin

Parvulin

Spiramycin

Flavomycin

30 Neomycin

Thiopeptin

Tylosin

Lincosycin

Bacitracin (und deren Salze)

35 Pyrrolnitrin

Myxim

Streptomycin

2) Sulfonamide z. B.

40 Sulfisoxazol = N-(3,4-Dimethyl-5-isoxazolyl)-sulfanilamid

Sulfaipyrazin = N-2-Pyrazinylsulfanilamid

Sulfadimethoxidiazin = 2,4-Dimethoxy-6-sulfanilamido-1,3-diazin

45 Sulfamerazin = N-(4-Methyl-2-pyrimidyl)-sulfanilamid

3) Nitrofurane z. B.

Furoxan = 3-(5-Nitrofurfurylidenoamino)-2-oxazolidinon

Carofur = 3-Amino-6-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]pyridazin

Altafur = 5-Morpholinomethyl-3-(5-nitrofurfurylidenoamino)-2-oxazolidinon

50 Payzon

Nitrofurantoin

Furaclantin

Furazolidon

4) Diaminopyrimidine z. B.

Trimethoprim = 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxibenzyl)-pyrimidin

Dimethoprim = 2,4-Diamino-5-(3,4-Dimethoxybenzyl)-pyrimidin

60 Pyrimethamin = 2,4-Diamino-5-(p-chlorphenyl)-6-äthyl-pyrimidin

5) Hydroxychinoline z. B.

65 Sterosan = 5,7-Dichloro-2-methyl-8-quinolinol

Vioform = 5-Chloro-7-iodo-8-quinolinol

Hydroxichinolincarbonsäure

Hydroxinaphthyridincarbonsäure

Nalidixinsäure  
Oxolinsäure

6) halogenierte Hydroxydiphenyläther z. B.  
Irgasan DP 300 = 2-Hydroxi-4,2',4'-trichlor-diphenyläther  
Nitrohydroxidiphenyläther  
halogenierte Salicilsäureanilide

Triarylmethylimidazone z. B.  
Clotrimazol = diphenyl-o-dichlorphenyl-imidazolyl(1)-methan Vitamine  
3-Hydroxy-2-methyl-4-pyron  
2-Mercaptoimidazol  
Äthoxylierte Alkohole  
2-Brom-5-nitrothiazol  
Guanidine  
N-subst.-aminoxyessigsäuren  
 $\beta$ -Nitropropionsäure  
Phenylcyclopropylamin  
Thiabendazol (2-[4-thiazolyl]-benzimidazol)  
Piperazin und deren Salze  
Benzodiazepionderivate  
Dihydroxydiphenylsulfide  
4,5-Dihydroxy-2,4,6-octatrienicarbonsäuren  
2-Formyl-4-chlorphenoxyessigsäuren  
geradekettige aliphatische Alkohole  
Chlormazatin (2-chlor-10-[3-dimethylaminopropyl]-phenothiazin)  
Aspirin (2-Acetysalicylsäure)

Auxine z. B.

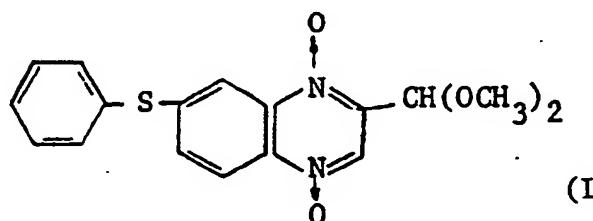
Auxin a = (3,5-di-sec. butyl- $\alpha$ ,  $\beta$ -d-trihydroxy-1-cyclopentenyl-valeriansäure)  
Auxin b = (3,5-di-sec. butyl-d-hydroxy- $\beta$ -oxo-1-cyclopentenyl-valeriansäure);

ebenfalls können Mineralsalze, Aminosäuren, wie auch Anthelmintika oder Coccidiostatika beigemischt werden.

Die neuen Wirkstoffe der Formel I besitzen ausgezeichnete wachstumsfördernde Eigenschaften für die Aufzucht und Mast von Haus- und Nutztieren, besonders beim Schwein sowie vorzugsweise bei Geflügel.

Ähnliche Chinoxalin-di-N-oxid-Derivate sind aus der Deutschen Offenlegungsschrift Nr. 2 344 314 und aus der USA-Patentschrift Nr. 3 371 090 bekannt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden erfundungsgemäß hergestellt, indem man das Chinoxalin-1,4-di-N-oxid der Formel II



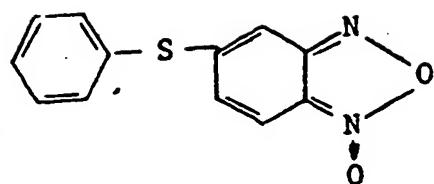
mit dem Hydrazinoameisensäureester der Formel III



in welcher R die unter Formel I angegebene Bedeutung hat, in Gegenwart von starker, wässriger Säure in Methanol bei Temperaturen von 30 bis 65°C umgesetzt.

Der Ausgangsstoff der Formel II kann erhalten werden, indem man Benzofuran der Formel IV

3



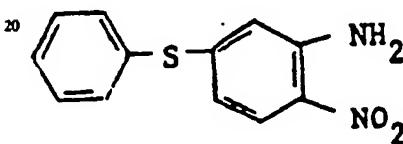
(IV)

und Methylglyoxal-dimethylacetal der Formel V



in Gegenwart von Ammoniak in einem organischen Lösungsmittel bei Temperaturen von 0 bis 40°C vorzugsweise bei 0 bis 15°C umgesetzt. Vorteilhafterweise kann die Reaktion in Dimethylformamid durchgeführt werden.

Der Ausgangsstoff der Formel IV kann erhalten werden, wenn man die Verbindung der Formel VI



(VI)

25 in Gegenwart von Kaliumhydroxid mit Natriumhypochlorit bei 10 bis 40°C, vorzugsweise bei 20°C reagieren lässt.

#### Beispiel

30 Herstellung von Methyl-3-[6'-phenylthio-chinoxalin-3'-yl-methyliden]-carbazat-N<sup>1</sup>,N<sup>4</sup>-dioxid

94 g 6-Phenylthio-3'-dimethoxy-methyl-chinoxalin-1,4-di-N-oxid werden zusammen mit 27,1 g Hydrazinoameisensäuremethylester und 43,7 ml 25%ige, wässrige Salzsäure in 35 600 ml Methanol unter Rückfluss erhitzt. Man nutschte heiß ab und erhält 87,8 g (= 86,5% der Theorie) Methyl-3-[6'-phenylthio-chinoxalin-3'-yl-methyliden]-carbazat-N<sup>1</sup>,N<sup>4</sup>-dioxid, das sich bei 235°C zersetzt.

40 Das Ausgangsmaterial wird wie folgt hergestellt:

a) 6-Phenylthio-3-dimethoxymethyl-chinoxalin-1,4-di-N-oxid

97,6 g 5-Phenylthio-benzofuran, 52 g Methylglyoxal-dimethylacetal und 250 ml Dimethylformamid gibt man in 45 einen Sulfierkolben und kühlt auf 0°C bis 5°C ab. Dann leitet man während 60 Minuten wasserfreies Ammoniak ein und lässt das Gemisch mit KOH-Trockenrohr sechs Tage stehen, 50 nutschte ab, digeriert mit Äthanol und trocknet. Man erhält 71,8 g (= 52,5% d. Theorie) 6-Phenylthio-3-dimethoxymethyl-chinoxalin-1,4-di-N-oxid vom Schmelzpunkt 126–128°C.

b) 2-Nitro-5-phenylthio-anilin

86 g 2-Nitro-5-chloranilin löst man in 400 ml Äthanol und 55 erwärmt auf 70°C Innentemperatur. Dazu tropft man eine Lösung von 30,5 g Kaliumhydroxid und 60,5 g Thiophenol in 300 ml Äthanol. Die Reaktion verläuft exotherm. Dann röhrt man bei gleicher Innentemperatur über Nacht nach. Die erhaltene Mischung röhrt man in Eiswasser ein, nutschte den Niederschlag ab und kristallisiert ihn aus Äthanol um. Man erhält 98,1 g (= 80% der Theorie) 2-Nitro-5-phenylthioanilin vom Schmelzpunkt 115–117°C.

c) 5-Phenylthio-benzofuran

56 Zu einer Lösung von 5,6 g Kaliumhydroxid in 200 ml Äthanol und 12,3 g 2-Nitro-5-phenylthioanilin tropft man unter ständigem Rühren bei ca. 20°C Innentemperatur 60 ml Natriumhypochloritlösung (13%ig) hinzu. Nach beendigter Zugabe

röhrt man 1/2 Stunde nach, nützt das ausgefallene Produkt ab und wäscht es mit 200 ml Wasser. Nach Umkristallisieren aus Äthanol erhält man 10 g (= 82% der Theorie) 5-Phenylthiobenzofuroxan vom Schmelzpunkt 79–80°C.

#### Pastenförmige Wirkstoffkonzentrate

Solche halbfesten oder öligen Wirkstoffkonzentrate haben beispielsweise folgende Zusammensetzung:

a)	40	Teile	Wirkstoff
	10	Teile	Bolus alba
	2	Teile	Natrium-ligninsulfonat
	0,2	Teile	Natriumbenzoat
	1,0	Teile	Carboxymethylcellulose
	46,8	Teile	Wasser
b)	30	Teile	Wirkstoff
	70	Teile	Arachidöl (Erdnussöl)

Die Wirkstoffe werden mit den Trägerstoffen, Verteilungsmitteln und sonstigen Zusatzstoffen feinst (Teilchengröße z. B. 5–10 Mikron) vermahlen.

Die erhaltenen homogenen Konzentrate werden mittels einer Tränkpistole an Haus- und Nutztieren verabreicht.

#### Futterzusatzmittel

Zur Herstellung von je 6000 Teilen Endfutter mit a) 25 ppm, b) 50 ppm, c) 200 ppm, d) 400 ppm wurden folgende Futtervermischungen hergestellt.

a)	0,15	Teile	Wirkstoff
	49,85	Teile	Bolus alba
	150,0	Teile	Standardfutter für Geflügel, Schweine oder Wiederkäuer
s b)	0,30	Teile	Wirkstoff
	44,70	Teile	Bolus alba
	5,0	Teile	Kieselsäure
	150,0	Teile	Standardfutter für Geflügel, Schweine oder Wiederkäuer
10 c)	1,2	Teile	Wirkstoff
	43,8	Teile	Bolus alba
	5,0	Teile	Kieselsäure
	150,0	Teile	Standardfutter für Geflügel, Schweine oder Wiederkäuer
15 d)	2,4	Teile	Wirkstoff
	47,6	Teile	Bolus alba
	150,0	Teile	Standardfutter für Geflügel, Schweine oder Wiederkäuer

- 20 Die angegebenen Wirkstoffe werden entweder direkt den Trägerstoffen zugemischt oder z. B. in Chloroform gelöst auf die Trägerstoffe aufgezogen. Anschliessend mahlt man zur gewünschten Teilchengröße von z. B. 5–10 Mikron. Diese Futtervermischungen werden mit 5800 Teilen Standardfutter vermischt oder zu 6000 Teilen Fertigränken verarbeitet. Außerdem können diese Futtervermischungen zu 6000 Teilen Standardfutter pelletiert werden (Futterpellets).

- Obgenannte Futtervermischungen zeigen bei Huhn, Schwein und Wiederkäuer eine deutliche wachstumssteigernde Wirkung  
 30 im Vergleich zu den Kontrolltieren, die mit den entsprechend gleichen Futtervermischungen und Formen ohne Wirksubstanz gefüttert werden.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**